Aus der Medizinischen Universitätsklinik Breslau.
(Direktor: Geheimrat Minkowski.)

Beitrag zur Methodik der Blutzuckerbestimmung

(Vergleichende Bestimmungen der Hagedorn- u. Jensen'schen Methode und deren Modifikation nach Flatow)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin und Chirurgie

bei der

Hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Max Friedrich Pick,
approb. Arzt
aus Beuthen O.-S.

1925

Druck von M. Immerwahr, Beuthen OS.

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau.
I. Berichterstatter: Prof. Dr. Rosenthal
II. Berichterstatter: Geheimrat Minkowski.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Forschung über den Gehalt des Blutes an Traubenzucker gewährt uns einen tiefen Einblick in die Verhältnisse des Kohlehydratstoffwechsels und somit in einen großen Teil der Lebensvorgänge im Körper des Menschen und Tieres. Sie gibt uns Aufschluß über die Bedeutung der Leber als Glykogenspeicher, über die Abhängigkeit der Glykogenmobilisation vom Nervensystem und über die Beziehungen des innersekretorischen Apparates zum Kohlehydratstoffwechsel

Physiologie und Pathologie des Blutzuckers haben besonders in der letzten Zeit einen großen Aufschwung erlebt, und zwar seit der Zeit, da die Einführung der Mikromethodik bei der Blutzuckerbestimmung es ermöglicht, Serienbestimmungen herzustellen.

In vorliegender Arbeit soll nun eine kurze zusammenfassende Schilderung der in Anwendung gekommenen Methoden gegeben werden und die Brauchbarkeit einer neuen, von Flatow angegebenen Methode kritisch beleuchtet werden.

Das Vorhandensein des Zuckers im Blute ist zuerst im Diabetikerblut nachgewiesen worden. 1647 entdeckte Th. Willis durch Wahrnehmung des süßen Geschmackes den Zucker im Diabetikerharn. 1775 fand Dobson, daß auch das Blutserum des Diabetikers süßen Geschmack besaß, und folgerte daraus, daß der vom Diabetiker ausgeschiedene Zucker nicht erst in den Nieren gebildet wird. Cullen veröffentlichte 1776 ähnliche Beobachtungen. Einer genaueren Feststellung der Glykosemenge, besonders im Blut, scheiterte an der relativ geringen Konzentration des Blutzuckers — und an der Zerstörung des Zuckers durch

Glykolose, die wohl dazu führen konnte, daß Forscher wie Cl. Bernard die Existenz von Zucker im normalen Blute absolut negierten. Noch bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts wurde von einigen Forschern das Vorhandensein von Zucker selbst im Diabetikerblute bestritten. (Nikolas und Gendevile, Vauquelin und Segallas, Henry und Soubeiran). Auch stehen viele Bestandteile des Blutes, von denen zum Teil noch später die Rede sein wird, einer exakten Bestimmung des Zuckers im Wege. Dies ist vor allem das Eiweiß des Blutes.

Die Bestimmung des Blutzuckers hat somit zwei Aufgaben zu erfüllen:

1. die Trennung des Zuckers von den meisten sonstigen Blutbestandteilen, vor allem von den Eiweißsubstanzen,
2. die Bestimmung des Zuckers.

In frühester Zeit wurden die Eiweißsubstanzen durch Hinzufügung der dreifachen Menge Alkohol ausgefällt. Dieses Prinzip fand Anwendung in den Verfahren von Abeles und Bang; Michaelis und Rona brachten das Eiweiß zur Fällung durch kolloidales Eisenhydroxyd unter Hinzutun des Salzes einer zweibasigen Säure. Neuere Enteiweißungsmethoden werden später beschrieben werden.

Für die eigentliche Zuckerbestimmung im Blute stehen uns folgende Methoden zur Verfügung:

1. Gärungsmethoden,
2. Reduktionsmethoden (Pflüger-Allihn, die massanalytische Methode von Bertrand, Bang, Mac Lean, Hagedorn-Jensen u. A.),
3. Kolorimetrische Methoden (Folin)
4. Polarisationsmethoden (Abeles u. A.)

Die Bestimmung des Zuckers durch Vergärung stellt die älteste Art der Blutzuckerbestimmung dar. Sie benötigt wegen der geringen Konzentration des Zuckers sehr große Mengen Blut und hat mancherlei Fehlerquellen, wie auch die Polarisationsmethode, da im Blute auch in wechselnder Menge andere drehende Stoffe, wie Dextrin, Glykogen,

Maltose und Glykuronsäure in Spuren vorkommen, ferner insbesondere linksdrehende Stoffe in größerer oder kleinerer Menge wie B-Oxybuttersäure. Die Frage der Vermeidung von Fehlern bei der Vergärung und Polarisationsmethode ist kürzlich von Stepp in Angriff genommen worden, jedoch ist das Ziel, den Blutzucker auf einem dieser Wege exakt und mittels einer handlichen Methode zu bestimmen, keineswegs bisher erreicht worden.

Die kolorimetrischen Methoden beruhen im Prinzip darauf, daß gewisse Stoffe spezifische Farbreaktionen mit Kohlehydraten eingehen. So beruht z. B. die von Wacker angegebene Methode darauf, daß alle Kohlehydrate mit p-Phenylhydracinsulfo-Säure bei Luftzutritt und Gegenwart eines Ueberschusses von Natronlauge eine intensive Rotfärbung geben, deren Grad eine quantitative Bestimmung auf kolorimetrischem Wege ermöglicht. Eine andere Methode für die Bestimmung des Blutzuckers wurde von Reicher und Stein ausgearbeitet, deren Prinzip von Molisch, von Udranzky und anderen Autoren zur quantitativen Bestimmung der Kohlehydrate im Harn schon verwendet worden war. Es beruht auf der von Molisch angegebene Zucker-Reaktion mit a-Naphtolschwefelsäure, wobei das a-Naphtol mit den aus Zucker und Schwefelsäure gebildeten Körpern eine Farbreaktion eingeht. Andere Methoden ähnlicher Art sind auch von anderen Forschern angegeben worden (Bang, Folin usw.) Nachprüfungen haben aber ergeben, daß diese Methoden für wissenschaftliche Untersuchungen nicht verwendbar sind (Forschbach und Severin, Schumm-Hegler, Rolly und Oppermann).

So bleiben eigentlich die Reduktionsmethoden die Methoden der Wahl.

Zuerst wurde die Kupferreduktionsmethode angewendet. Magendie und Frerichs bedienten sich ihrer 1847 zu ihren Glykosenbestimmungen im Lebervenenblut und in der vena jugularis, ebenso neun Jahre später Chanveau,

dessen Behauptung, daß Zucker im normalen, arteriellen und venösen Blute und in der Lymphe konstant vorkomme, wenig Beachtung fand, weil die Kupferreduktionsmethode als unbrauchbar galt. Auch Cl. Bernard verwandte bei seinen Forschungen über den Zuckerstich die Barreswill'sche Lösung (Kalilauge + Kupfersulfat-Lösung). Bei den heut im Gebrauch befindlichen Kupferreduktionsmethoden berechnet man entweder das ausgefallene Kupferoxydul oder das verbliebene Kupfersulfat und danach die Zuckermenge. Das ausgefallene Kupferoxydul wird entweder gravimetrisch, wie Pflüger-Allihn, oder titrimetrisch. (Bertram, Frank-Möckel) bestimmt. Die titrimetrische Meßung des Kupferoxyduls beruht darauf, daß dieses durch Filtration isoliert und ausgewaschen, dann durch Ferrisulfat und Schwefelsäure wieder oxydiert und gelöst wird, worauf mit einer auf Ammoniumoxalat eingestellten Kaliumpermanganat-Lösung die Menge des gebildeten Ferrosalzes titriert wird. Bei der Berechuung des übriggebliebenen Kupfersulfates wird das Kupferoxydul meistens in Lösung gehalten. Pavy bewirkt dies durch Zusatz von Ammoniak zur Kupferlösung; in die kochende Kupferlösung läßt er tropfenweise aus einer Bürette die Zuckerlösung zufließen, bis alles Kupfersulfat zerstört ist, was sich durch Farblosigkeit der Lösung zu erkennen gibt, und berechnet die Zuckerkonzentration aus der Menge der verbrauchten Zuckerlösung. Diese Methode stellt die Verbesserung der Fehling-Soxhlet'schen Methode dar. Bang setzt der Kupfersulfatlösung Rhodankalium, - Kaliumkarbonat und Kaliumbichromat zu, und erreicht dadurch, daß beim Kochen nach Zusatz einer genau abgemessenen Menge der Zuckerlösung das Kupferoxydul in lösliches weißlichen Kupferrhodanür übergeführt wird, und zwar findet diese Umsetzung quantitativ statt. Der Ueberschuß an Kupferoxyd färbt die Lösung noch blau, und die Menge des restierenden Kupferoxydes wird nun mit Hydroxylaminsulfatlösung bis zur Farblosigkeit, d. h. bis auch der Rest von Kupferoxyd reduziert ist, titriert.

Andere Autoren verwenden zur Reduktion das Quecksilber, wie z. B. Knapp und Tachau. Letzterer faßt seine Methode mit folgenden Worten zusammen:

> Die zu untersuchende Flüssigkeit wird mit einer überschüssigen Menge Knapp'scher Lösung (10 ccm) versetzt, bei einem stets gleichen Flüssigkeitsvolumen (40 ccm) rasch erhitzt und 2 Minuten in gelindem Sieden erhalten unter Vermeidung von Wasserverlust. Das ausfallende, reduzierte Quecksilber wird durch Zentrifugieren abgetrennt und in einem aliquoten Teile der klaren Flüssigkeit das in Lösung gebliebene, nicht reduzierte Quecksilbercyanid gravimetrisch bestimmt und darauf der Zuckergehalt berechnet.

Bang urteilt über diese Methode, sie sei für wissenschaftliche Untersuchungen nicht brauchbar, da ihre Fehlerquellen nicht genügend erforscht sind. Die von Tachau veröffentlichen Bestimmungen im normalen Blute stimmen aber gut mit denen anderer Autoren überein. In jüngster Zeit ist vielfach von Autoren das Eisen in der Verbindung des Ferricyankaliums bei den Reduktionsbestimmungen angewendet worden. Auf diese Methoden gehe ich später eingehender ein.

Wie aus dem bisher Gesagten hervorgeht, ist für die Klinik bisher die Reduktionsmethode die am meisten geübte Methode geblieben, sodaß wir heute vom rein klinischen Standpunkte aus unter „Blutzucker" die Gesamtreduktion des Blutes, an der außer dem Traubenzucker noch andere reduzierende Substanzen beteiligt sind, verstehen.

Bang hat diese reduzierenden Stoffe zusammengestellt. Ihrer geringen Menge wegen spielen sie praktisch keine Rolle, so die normalen Bestandteile, wie Harnsäure, Kreatinin und Urochrom. Zu den konstanten reduzierenden Blutbestandteilen gehören ferner die Ester der Glykuronsäure (B. Mayer), ebenso findet man häufig Spuren von Pentosen, Isomaltosen, Maltose vor und schließlich auch Fruktose im Diabetikerblut.

Wirklichen Wert haben die Blutzuckerbestimmungen erst bekommen, als es möglich war, infolge einer Mikromethodik den Blutzucker zu bestimmen, d. h. aus wenig Tropfen Blut eine Bestimmung ausführen zu können. Erst in den letzten Jahrzehnten hat sich die Untersuchung des Blutzuckers als eine regelmäßig und periodisch ausgeführte und wiederholte Untersuchungsmethode bei allen Störungen des Kohlehydratstoffwechsels, insbesondere bei allen Zuckerkranken zur Beurteilung der Diagnose und Therapie eingebürgert, seit der Zeit, da Bang im Jahre 1912 seine Mikromethodik veröffentlichte, der inzwischen eine ganze Reihe von neuen Mikromethoden folgten. Der Begriff Mikrobestimmung ist sehr eng zu fassen und man kann darunter nur solche Verfahren verstehen, die die Blutzuckerbestimmung mit einigen Tropfen Blut, der Fingerbeere oder dem Ohrläppchen entnommen, gestatten. Denn wenn man mit solchen kleinsten Blutmengen nicht auskommt, sondern eine Venenpunktion machen muß, so kommt es für den Kranken bezw. die Versuchsperson und für den Untersucher für gewöhnlich auf dasselbe heraus, ob man bei der Venenpunktion drei oder zwanzig Kubikzentimeter Blut abnimmt und eine solche „Mikromethodik" erweist sich daher abgesehen von der Ersparnis an Chemikalien als überflüssig. Die mehrfache Wiederholung der Venenpunktion an einem Vormittage dürfte aber bei den meisten Kranken auf einen durchaus berechtigten Widerspruch stoßen.

Bei der Frage, welche Methode man allgemein empfehlen kann, scheiden also wohl die Methoden, die zur Bestimmung mehr als wenige Tropfen Blut benötigen, aus, zumal wir durchaus zuverlässige Bestimmungen besitzen, bei denen nur wenige Tropfen Blut erforderlich sind.

Welche Anforderungen muß man nun an eine Blutzuckerbestimmung stellen, die nicht nur für größere Laboratorien und Krankenhäuser in Anwendung kommen könne, sondern auch für den internen Praktiker geeignet ist? Es lassen sich da folgende Bedingungen aufstellen:

1. die zur Bestimmung notwendigen Lösungen müssen leicht herzustellen und haltbar sein.
2. Man darf zur Bestimmung keine kostspielige Apparatur benötigen,
3. Die Bestimmung muß relativ wenig Zeit in Anspruch nehmen.

Die beiden Methoden, die jetzt hauptsächlich gebräuchlich sind, und auf deren Prinzip wohl fast die meisten anderen beruhen — die Methoden Bang, Hagedorn-Jensen genügen den aufgestellten Postulaten in weitgehendem Maße. Auf den Chemismus der Bestimmungen möchte ich nicht eingehen, sondern nur die Technik anführen.

Ausführung der neueren Methode der Blutzuckerbestimmung nach Bang.

100 — 130 mg Blut läßt man durch vorher gewogenes und dazu eigens präpariertes Papier aufsaugen und wiegt wieder auf der Torsionswage. Die mit Blut getränkten Papierstückchen werden mittels bestimmter Salzlösung extrahiert und die Lösung in einen 100 — 120 ccm fassenden Erlenmeyer-Kolben übergeführt. Hierzu 2 ccm einer Jodat- und 2 ccm einer Alkalilösung. Dann wird durch in einem Kochkolben entwickelten Wasserdampf erhitzt. Nach genau 4 Minuten pipettiert man 2 ccm einer 20%igen Schwefelsäure hinzu und entfernt unter gewissen Kautelen den Erlenmeyer-Kolben. Nach 5 Minuten setzt man 25 ccm Wasser hinzu und kühlt. Nach Zusatz von 0,5 ccm einer 5%igen Jodkaliumlösung und 1 — 2 Tropfen Stärkelösung titriert man mit n/100 oder n/200 Thiosulfatlösung. Aus der Reduktionsformel errechnet man dann den Zuckerwert.

Die bei der Bang'schen Methode in Anwendung kommenden chemischen Lösungen sind nicht lange haltbar. Die zur Wägung der blutgetränkten Papierstückchen notwendige Wage (gewöhnlich wohl die Torsionswage von Hartmann und Braun) die auf 100 mg genau sein muß,

ist ein teures und kompliziertes empfindliches Instrument. Aus zahlreichen Publikationen, nicht am wenigsten von Bang und seinen Schülern, geht hervor, daß die Methode Nachteile besitzt. Eine durchaus zufriedenstellende Methode würde wohl kaum bis zu einem Dutzend Modifikationen erlebt haben.

Die Methode von Hagedorn und Jensen.

Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, haben Hagedorn und Jensen die Mikrobestimmung von Grund auf angegriffen und ein neues Verfahren ausgearbeitet. Sie benutzen zur Oxydation des Zuckers das Kaliumferricyanid, einen Stoff, der einmal vom Zucker reduziert, unter gewöhnlichen Bedingungen nicht wieder zurückoxydiert.

Die Anwendung des Kaliumferricyanids bei der Zuckerbestimmung ist ursprünglich von Gentele in der Weise vorgeschlagen worden, daß man zur abgemessenen erwärmten alkalischen Ferricyanidlösung die zu bestimmende Zuckerlösung zutropft, bis zum Verschwinden der gelben Ferricyanidfarbe. Diese Versuchsanordnung ist für eine Mikrobestimmung aus mehreren Gründen ungeeignet und kann durch Anwendung des zuerst von Märker angegebenen Prinzips sehr verbessert worden: Oxydation des Zuckers durch ein im Überschuß anwesendes Oxydationsmittel und Bestimmung des Überschusses nach Ablauf des Prozesses. Es ist gleichgültig, ob man die gebildete Ferrocyanidlösung oder die zurückgebliebene Ferricyanidmenge bestimmt. Für die Bestimmung des gebildeten Ferrocyanids werden zur Untersuchung herangezogen:

1. kolorimetrische Methoden nach Umwandlung des Ferrocyanids in Ferri- oder Uraniferrocyanid,
2. Titrierung mit Kaliumpermanganat nach de Haen,
3. verschiedene Formen von jodometrischer Titrierung.

Für die Bestimmung des Ferricyanids ist untersucht worden: Titrierung mit Hydroxylamin und schließlich eine jodometrische Titrierung, welche durch ihre Einfachheit und Genauigkeit die eben genannten weit über-

troffen hat. Die Methode zur jodometrischen Bestimmung des Ferricyanids ist von C. Mohr, Müller und Diefenthaler sowie Mecklenburger ausgearbeitet worden. Die auf diesem Prinzip beruhende Methode von Hagedorn und Jensen ist technisch folgendermassen:

In einem Präparatenglas (15×150 ccm) wird 1 ccm n/10 Natronlauge abpipettiert und in 5 ccm einer 0,45% igen Zinksulfatlösung eingelassen, wonach ein gelatinöser Niederschlag aus Zinkhydroxyd entsteht. Nun wird 0,1 ccm Blut mittels Kapillarpipette abgemessen, in die Zinkhydroxydaufschwemmung ausgeblasen und die Pipette zweimal mit der Mischung durchgespült und leergeblasen. Darauf wird das Präparatenglas in siedendem Wasserbade 3 Minuten erhitzt. Die Mischung wird filtriert — bis dahin der Enteiweissungsprozeß. — Nach Zusatz von 2 ccm alkalischer Kaliumferricyanidlösung wird 15 Minuten im siedenden Wasserbade erhitzt. Abkühlung. Nun wird nach Zusatz von 3 ccm einer bestimmten Kaliumjodidlösung und 2 ccm 3% ige Essigsäure mit n/200 Natriumthiosulfat-Lösung titriert. Als Indikator werden 2 Tropfen einer 1% igen Stärkelösung benutzt. Nach der Menge des verbrauchten Thiosulfats kann man nach einer Tabelle, von Hagedorn und Jensen aufgestellt, den Zuckerwert direkt ablesen. Diese Methode wird seit längerer Zeit ausschließlich an der Medizinischen Klinik in Breslau angewendet. Man erhält exakte Resultate. Die Technik ist leicht zu erlernen und es ist keine komplizierte Apparatur vonnöten. Dauer der Bestimmung ca. 20 Minuten. Der Nachteil dieser Methode besteht aber darin, daß von den notwendigen Lösungen ein Teil nur kurze Zeit haltbar ist, besonders das Kaliumferricyanid und die Natriumthiosulfatlösung nach Hagedorn-Jensen' schen eigenen Angaben.

Ein neues titrimetrisches Prinzip zur exakten Bestimmung kleinster Mengen Ferricyankaliums veröffentlichte L. Flatow im vergangenen Jahre. Er benutzt indigomonosulfosaures Natrium als Titrationssubstanz: läßt man

zu einer soda-alkalischen Lösung des roten Blutlaugen-(Ferricyankalium) eine Lösung von indigomonosulfosaurem Natrium hinzufliessen, so wird letzteres sofort entfärbt. Auf ein Molekül Indigolösung entfallen 2 Moleküle Ferricyankalium.

Dieses Titrationsprinzip bringt Flatow zur Anwendung bei der von ihm angegebenen Methode der Blutzuckerbestimmung.

Technik der Bestimmung nach Flatow.

Außer den zur Enteiweissung nötigen Reagenzien (hier 10% ige Natriumwolframatlösung und $^2/_3$ n/Schwefelsäure) werden gebraucht: eine Lösung von 0,0803 g Ferricyankalium in 100 ccm Aq. dest., aufzuheben in dunkler Flasche. Eine Lösung von etwa 0,3 g indigomonosulfosaurem Natrium (Kahlbaum) in einem Liter Aq. dest. Eine kaltgesättigte, ca 15% ige Natriumkarbonatlösung und deren 10 fache Verdünnung.

Ausführung.

0,1 ccm Blut aus der Fingerbeere werden in geeichter Pipette aufgesaugt und in ein Zentrifugenglas eingeblasen, das mit 1,7 ccm Aq. dest. beschickt war. Zusatz von 0,1 ccm Wolframatlösung. Durchmischen. Zusatz von 0,1 ccm $^2/_3$ N-Schwefelsäure. Kräftig durchschütteln — es wird zentrifugiert. Man kann 1,5 ccm klares Zentrifugat abpipettieren, was bei normalem Blut für 1—2, bei Diabetikerblut für 3 Bestimmungen ausreicht. Je nach dem zu erwartenden Zuckergehalt verwendet man also 0,5 — 1 ccm des Zentrifugates. (letzteres soll hier angenommen werden; Bei Verwendung von 0,5 ccm müssen 0,5 ccm Wasser jedem Versuche zugesetzt werden).

1 ccm Zentrifugat wird in ein weiteres Reagenzglas genau abpipettiert, dazu 2 ccm der Ferricyanidlösung (genauestens abmessen) und 0,5 ccm 1,5% ige Natriumkarbonatlösung) (1/10 kaltgesättigte Lösung).

In ein zweites gleichgeartetes Reagenzglas kommen 1 ccm Wasser, 2 ccm Ferricyanidlösung und gleichfalls 0,5 ccm einer 1,5% igen Natriumkarbonatlösung.

Alle Gläser werden nunmehr tief in ein Wasserbad versenkt und 15 Minuten im siedenden Wasserbade gelassen. Abkühlung aller Gläser. Titration mit der ungefähr 0,3 ‰ Indigolösung. Die ersten Tropfen der Lösung werden blitzartig entfernt. Wird die Reaktion träger, so setzt man einen Tropfen der gesättigten Natriumkarbonatlösung hinzu. Man titriert bis zum Anflug des ersten bläulichen Schimmers, der noch eine Minute forfbestehen muß.

Die Berechnung erfolgt nach der Formel:

$$Z = \frac{(a - b)}{a} \cdot 0{,}2$$

Darin bedeutet Z = Zucker in tatsächlich verwendeter Zentrifugatmenge. Man beachte den aliquoten Teil des untersuchten Teiles des Blutzentrifugates

a = die bis zum Farbumschlag verbrauchten Kubikzentimeter Indigo im Leerversuch

b = die im Vollversuch.

Diese Methode stellt sich technisch etwas einfacher als die vorher beschriebene. Die Lösungen sind einfach herzustellen und haltbar. Diese Methode verdient, allgemein angewandt zu werden, wenn sich herausstellt, daß die Resultate durchaus einwandfrei sind. Ich habe in 60 Parallelbestimmungen die Ergebnisse dieser Bestimmung mit den Resultaten der Hagedorn-Jensen'schen Methode verglichen. Die Bestimmungen wurden im Verlaufe von 2 Monaten mit denselben zu Anfang hergestellten Lösungen angestellt. Es ergab sich dabei, daß die Ergebnisse rechnerisch zu hoch waren. Nachträglich veröffentlichte L. Flatow, daß der erhaltene Wert noch mit 0,88 zu multiplizieren sei, so daß die Formel dann lautet:

$$Z = \frac{(a - b)}{a} \cdot 0{,}176$$

Eine 0,1%ige Traubenzuckerlösung ergab in 15 Bestimmungen folgenden Wert:

Nach ursprünglicher Berechnung	Korrigiert mit 0,88
0,118	0,104
0,115	0,101
0,118	0,104
0,114	0,100
0,114	0 100
0,116	0,102
0,114	0,100
0,116	0,102
0,116	0,102
0,116	0,102
0,114	0,100
0,114	0,100
0,116	0,102
0,114	0,100
0,116	0,102

Blutzuckerbestimmungen an verschiedenen Patienten ausgeführt (meistens Diabetikern)

Fortan ist das Ergebnis gleich mit der Korrektionszahl 0,88 multipliziert.

Flatow	Hagedorn	Bemerkung
0,118	0,119	bei Tageslicht
0,118	0,119	„ Lampenlicht
0,118	0,119	„ „
0,136	0,146	„ „
0,126	0,134	„ „
0,124	0,133	„ „
0,159	0,161	„ Tageslicht
0,230	0,236	„ „
0,131	0,134	„ „
0,128	0,130	„ „
0,117	0,120	„ Abendlicht
0,227	0,234	„ Tageslicht
0,280	0,280	„ Abendlicht

Flatow	Hagedorn	Bemerkung
0,118	0,119	„ Tageslicht
0,100	0,106	„ „
0,123	0,125	„ „
0,350	0,352	„ „

Traubenzuckerbelastung (nach Traugott) bei Pat. E. P.

Flatow	Hagedorn	Bemerkung
0,100	0,106	
0,160	0,163	
0,213	0,213	
0,170	0,172	20 g Traubenzucker
0,225	0,230	
0,280	0,280	
0,180	0,186	

Verschiedene Bestimmungen am Kaninchen und Hund.

Flatow	Hagedorn
0,106	0,106
0,106	0,110
0,068	0,074
0,083	0,090
0,250	0,254

Blutzuckerkurve eines Kaninchens nach subkutaner Santoningabe. (0,14 gr).

Flatow	Hagedorn
0,139	0,139
0,152	0,156
0,260	0,262
0,217	0,217
0,200	0,202
0,200	0,202
0,139	0,140

Blutzuckerkurve eines Kaninchens nach Insulingabe. 3 E. subcut.

Flatow	Hagedorn	Bemerkung
0,125	0,130	
0,095	0,098	
0,072	0,076	
0,066	0,066	Krämpfe
0,062	0,060	
0,038	0,040	+ Exitus

Man sieht, daß die Blutzuckerbestimmung nach der Methode von Flatow durchaus zuverlässig ist. Nimmt man für die Hagedorn'sche Methode eine zulässige Fehlergrenze von 10% an (Hagedorn selber gibt eine solche von nur 5% an), so ist die Präzision der Bestimmung nach Flatow eine ganz bedeutende.

Der Farbumschlag ist bei Tages- wie bei Lampenlicht äußerst scharf. In einer Stunde lassen sich bequem 10—15 Bestimmungen ausführen und berechnen. Die Methode ist zuverlässig, einfach auszuführen. Man braucht keine größere Apparatur, die Lösungen sind einfach herzustellen und haltbar, und eine Bestimmung beansprucht wenig Zeit.

Zusammenfassung.

Bei der wichtigen Rolle, die der Blutzucker in der Diagnose und Therapie vieler Krankheiten spielt, ist es nötig, eine Methode der Blutzuckerbestimmung zur Hand zu haben, die einfach, schnell und zuverlässig durch jeden Arzt ausgeführt werden kann. Die von Flatow angegebene Methode entspricht den Anforderungen einer einfachen und exakten Bestimmung und stellt für die Praxis einen Fortschritt dar.

Bei dem großen Interesse, welches man heutzutage den Hyper- und Hypoglykämien hervorrufenden Giften entgegenbringt, sei es mir gestattet, an dieser Stelle ganz kurz auf die Versuche L. Stasiak's, durch Santoningaben, Hypoglykämien hervorzurufen, einzugehen. Leider konnte

ich einen Teil der Versuche infolge äußerer Umstände — die Kaninchen sind durch eine Feuersbrunst umgekommen nicht bis zum Ende verfolgen. Ich möchte aber bemerken, daß ich die Versuche Stasiak's, soweit aus meinen Versuchen ersichtlich ist, abgesehen von einem einzigen Falle, nicht bestätigen kann. Ich habe die Versuche zum Teil in derselben, zum Teil in anderer Versuchsanordnung wiederholt und teile kurz die Resultate mit:

Versuch I.

Kaninchen (weiß).

Zeit	Gewicht	Blutzucker	Temperatur	Bemerkung
30. X.	1150 g	0,106	39,6	
2. XI.	1125 g	0,106	39,2	0,1 g Santonin mittels Schlundsonde
3. XI.	1125 g	0,106	39,4	
4.6.XI.	unverändert			6.XI. 0,2 g Sant.
7. XI.	1120 g	0,112	39,2	
8. XI.	1120 g	0,118	39,2	
9. XI.	1135 g	0,141	39,2	
10. XI.	1160 g	0,138	39,4	0,3 g Sant.
11. XI.	1225 g	0,108	39,3	
13. XI.	1215 g	0,102	39,2	
14. XI.	1225 g	0,113	39,2	0,4 g Santonin
15. XI.	1200 g	0,095	39,2	
16. XI.	1160 g	0,120	39,1	
17. XI.	1175 g	0,125	38,8	
18. XI.	1175 g	0,131	38,3	0,5 g Santonin
6 Uhr abends		0,145		
19. XI.	1155 g	0,117	37,9	
6 Uhr abends		0,108		

Zeit	Gewicht	Blutzucker	Temperatur	Bemerkung
20. XI.	1125 g	0,106	39,0	
21. XI.	1080 g	0,110	39,2	
22. XI.	1050 g	0,117	38,8	0,6 g Santonin
23. XI.	1025 g	0,104	38,4	Diarrhoe
24. XI.	1025 g	0,106	38,7	„ 4 sehr stark
25. XI.	950 g	0,106	38,2	
8 Uhr abends		0,106		8,30 Uhr Exitus

Versuch II.

Kaninchen (schwarz-weiß)

Zeit	Gewicht	Blutzucker	Temperatur	Bemerkung
30. X.	950 g	0,106	39,1	
31. X. bis 2. XI.	unverändert			2. XI. 0,1 g Santonin mittels Schlundsonde
3. XI.	925 g	0,108	39,2	
4. XI.	925 g	0,106	39,2	
5. XI.	925 g	0,106	39,2	
6. XI.	925 g	0,106	39,4	0,2 g Santonin
7. XI.	925 g	0,117	38,8	
8. XI.	925 g	0,122	39,2	
9. XI.	925 g	0,136	39,2	
10. XI.	930 g	0,141	39,2	0,3 g Santonin
11. XI.	835 g	0,106	39,2	
12. XI.	775 g	0,093	38,7	
13. XI.	785 g	0,131	38,9	
14. XI.	775 g	0,115	39,1	0,4 g Santonin
nach 6 Stunden		0,113		

Zeit	Gewicht	Blutzucker	Temperatur	Bemerkung
15. XI.	775 g	0,097	38,8	
16. XI.	775 g	0,117	38,9	
17. XI.	8,30 Uhr abends			Das Tier liegt
		0,063	34,0	auf der Seite in Krämpfen
9 Uhr		0,038	32,5	Die vordere Extremität ist schlaff. Es herrscht eine Hypotonie.
9,30 Uhr				Die Krämpfe haben sich verstärkt.
9,50 Uhr				Während intravenöser Traubenzuckerinjektion Exitus.

Die Leber zeigte eine Fettinfiltration. Die anderen Organe weisen keine Veränderungen auf.

Versuch III.

Kaninchen (115)

Zeit	Gewicht	Blutzucker	Temperatur	Bemerkung
2. XI.	1700 g	0,110	39,5	0,1 g Santonin mittels Schlundsonde
3. XI.	1700 g	0,110	39,5	
4. XI.	1725 g	0,110	39,5	
5. XI.	1725 g	0,112	39,2	
6. XI.	1700 g	0,110	39,5	0,2 g Santonin
7. XI.	1675 g	0,110	39,5	
8. XI.	1675 g	0,118	39,5	

Zeit	Gewicht	Blutzucker	Temperatur	Bemerkung
10. XI.	1685 g	0,125	39,5	0,3 g Santonin
11. XI.	1650 g	0,138	39,5	
12. XI.	1630 g	0,142	39,0	
13. XI.	1636 g	0,120	38,8	
14. XI.	1635 g	0,125	39,0	0,4 g Santonin
15. XI.	1640 g	0,112	39,0	
16. XI.	1648 g	0,110	38,6	
17. XI.	1648 g	0,110	39,0	
19. XI.	1685 g	0,112	39,0	0,5 g Santonin
20. XI.	1685 g	0,110	38,8	
21. XI.	1685 g	0,110	39,2	
22. XI.	1700 g	0,110	39,2	0,6 g Santonin
23. XI.	1700 g	0,108	39,5	
24 XI.	1720 g	0,110	39,5	
25. XI.	1725 g	0,110	39,5	
26. XI.	1700 g	0,110	39,5	0,7 g Santonin
27. XI.	1700 g	0,115	39,5	
28. XI.	1700 g	0,125	38,6	
29. XI.				+ Exitus

Versuch IV.

Kaninchen (braun-weiß).

Zeit	Gewicht	Blutzucker	Temperatur	Bemerkung
14. XI.	1715 g	0,113	38,8	0,3 g Santonin
15. XI.	—	0,117	39,1	
16. XI.	—	0,108	38,7	
17. XI.	1705 g	0,092	38,8	0,4 g Santonin
18. XI.	1650 g	0,092	39,0	
20. XI.	1605 g	0,121	38,2	0,5 g Santonin

Zeit	Gewicht	Blutzucker	Temperatur	Bemerkung
21. XI.	1600 g	0,120	38,5	
22. XI.	1565 g	0,099	38,7	
23. XI.	1560 g	0,106	39,2	0,6 g Santonin
24. XI.	1560 g	0,112	39,5	
25. XI.	1560 g	0,115	38,8	
26. XI	1525 g	0,118	38,6	0,7 g Santonin
27. XI.	1525 g	0,125	38,8	
28. XI.	1520 g	0,112	39,5	
29. XI.				Exitus

Versuch V.

Kaninchen (48)

Zeit	Gewicht	Blutzucker	Temperatur	Bemerkung
19. XI.				
5,10 Uhr	—	0,106	39,2	0,14 g Sant. subk.
5,40 Uhr	—	0,139	39,0	
6,10 Uhr	—	0,260	39,0	
6,40 Uhr	—	0,217	39,1	
7,10 Uhr	—	0,202	39,1	
7,40 Uhr	—	0,202	39,1	
20. XI.	1315 g	0,127	38,5	0,14 g Sant. subk.
21. XI.	1315 g	0,129	38,5	0,14 g Sant. subk.
22. XI.	1315 g	0,134	39,1	0,14 g Sant. subk.
23. XI.	1255 g	0,097	38,5	0,28 g Sant. subk.
24. XI.	1255 g	0,106	38,8	0,28 g Sant. subk.
25. XI.	1242 g	0,119	38,9	0,28 g Sant. subk.
26. XI.	1245 g	0,106	39,8	0,28 g Sant. subk.
27. XI.	1245 g	0,122	39,2	0,28 g Sant. subk.
28. XI.	1245 g	0,120	39,5	0,28 g Sant. subk.
29. XI.				Exitus

Literaturverzeichnis.

Bang: Der Blutzucker, Wiesbaden 1913

Bang: Zur Methode der Blutzuckerbestimmung, Biochem. Zeitschr. Bd. 2, S. 271, 1906

Bang: Biochem. Zeitschr. Bd. 49, S. 4, 1913

Bang: Biochem. Zeitschr. Bd. 49, S. 19, 1913

Ege: Über die Restreduktion des Blutes, Biochem. Zeitschr. Bd. 107, 1920

Flatow: Ein neues titrimetrischen Prinzip der Zuckerbestimmung und seine Anwendung. Münchn. Med. Wochenschrift Nr. 47, Jahrg. 72, 1925

Hagedorn und Jensen: Zur Mikrobestimmung des Blutzuckers mittels Ferricyanid, Biochem. Zeitschrift Bd. 135, 1923

Michaelis und Rona: Biochem. Ztschr. Bd. 8, S. 365, 1908

Pollack: Physiologie und Pathologie der Blutzuckerregulation, Ergebnisse der inn. Medizin und Kinderheilk. Bd. 23, 1923

Rolly und Oppermann: Verhalten des Blutzuckers Biochem. Zeitschr. Bd. 48, S. 58, 1913

Rolly und Oppermann: Biochem. Zeitschr. Bd. 48, S. 193 ff, 1913

A. Rosenthal: Zur Methode der chemischen Blutuntersuchung, Biochem. Zeitschrift Bd. 133, 1922

Reicher und Stein: Zur Physiologie und Pathologie des Kohlehydratstoffwechsels XXVII, Kongr. f. innere Medizin, 1910

Schumm und Hegler: Untersuchung über den Blutzuckergehalt, Mitt. aus den Staatskrankenhäusern 12. Heft 1913

Stahl: Beitrag zur Methodik der Blutzuckerbestimmung Ing. Diss. Breslau 1915

Wacker: Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 67, 1897, 1910

Die vorliegende Arbeit ist unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Rosenthal angefertigt worden. Für die liebenswürdige Unterstützung bei meiner Arbeit spreche ich an dieser Stelle meinen sehr ergebenen Dank aus.

Lebenslauf.

Ich, Max, Friedrich Pick, bin der Sohn des Sanitätsrats Dr. Sylvius Pick und seiner Ehefrau Käthe geb. Ehrlich, wohnhaft in Beuthen O.-S.; ich bin preußischer Staatsangehöriger. Ich wurde am 28. April 1901 in Beuthen OS. geboren und besuchte in meiner Vaterstadt die Volksschule und das staatliche Hindenburg-Gymnasium. Im Sommer 1919 legte ich die Reifeprüfung ab und widmete mich dem Studium der Medizin. Ich studierte an den Universitäten zu Breslau, Frankfurt a. M., Heidelberg, München und Rostock. In Rostock bestand ich am 25. Februar 1922 die Vorprüfung und am 21. Januar 1925 das ärztliche Staatsexamen.